

### Information du lecteur



La première partie du document ci-après correspond à la traduction française (par J.P. Aymard) des écrits mentionnés dans l'onglet « Information », publiés dans *Wiener klinische Wochenschrift*, vol. 14, 1901, p. 1132-1134. Ces écrits, en allemand, constituent la deuxième partie du présent document.

(ci-contre, Karl Lansteiner)

## Sur les phénomènes d'agglutination du sang humain normal

Par le Dr Karl Landsteiner, Assistant à l'Institut d'anatomo-pathologie

Il y a quelque temps, j'ai observé et rapporté<sup>1</sup> que le sérum de sujets normaux agglutine souvent les hématies d'autres individus sains. Pourtant, il me semblait alors que cette propriété d'agglutination des hématies par le sérum était spécialement nette en cas de maladie: je pensais qu'elle pouvait être en rapport avec le fort pouvoir lytique de sérums pathologiques sur des hématies normales, jadis observé par Maragliano<sup>2</sup>, et qu'ainsi les pouvoirs lytiques et agglutinants des sérums pathologiques évoluaient souvent, sinon toujours, de façon parallèle. Or, les réactions décrites par Maragliano peuvent être considérées comme différentes des réactions hémolytiques des sérums dans la mesure où l'apport de chlorure de sodium jusqu'à concentration normale supprime cette propriété lytique des sérums, alors que le chauffage ne la supprime pas. Maragliano lui-même distingue ses observations du phénomène de Landois (hémolyse provoquée par le sérum d'une espèce différente) car, dans ses cas l'hémoglobine n'est pas seulement libérée mais aussi dégradée. Une différence essentielle entre mes observations et celles rapportées par Maragliano est que, dans ces dernières, le sérum agit sur les hématies du même individu et que la réaction ne se produit qu'avec du sang de malade. Mes observations, au contraire, font état de réactions clairement différentes entre les sérums et les hématies de sujets en apparence totalement sains.

Les observations de Shattock<sup>3</sup>, d'après les descriptions et illustrations de l'auteur, sont sans doute elles aussi différentes puisque la réaction survient en cas de maladies fébriles et pas avec du sang normal. D'ailleurs, Shattock rapporte cette réaction à une hypercoagulabilité et à une rouleau-formation des hématies liées à la fièvre.

L'agglutination d'hématies humaines par du sérum humain, telle que discutée ci-dessous, est à considérer, selon les conceptions d'Ehrlich et Morgenroth<sup>4</sup>, comme une isoagglutination. Les études minutieuses de ces deux auteurs apportent confirmation de différences sanguines, jusqu'alors insoupçonnées, à l'intérieur d'une même espèce animale.

Dans le travail d'Ehrlich et Morgenroth, les phénomènes d'isolyse sont méthodiquement discutés à la lumière de la théorie d'Ehrlich.

L'isoagglutination chez l'homme a fait l'objet de nombreux travaux depuis la publication de Shattock et la mienne. Le point de vue de ceux qui considèrent cette réaction comme spécifique d'une maladie déterminée se trouve contredit par son existence même chez le sujet sain. Mais d'autres travaux insistent sur l'intensité et la fréquence particulières de la réaction en cas de maladie.

Dans le travail de Donath<sup>6</sup>, le phénomène apparaît souvent plus intense dans diverses formes d'anémies que chez des sujets sains. De même, Ascoli<sup>7</sup> observe le phénomène chez des sujets sains et des malades, mais de façon plus intense pour ces derniers. Eisenberg, étudiant des sujets sains et des malades, constate, comme d'autres, que la réaction d'agglutination, fréquente chez malades, est exceptionnelle chez les sujets sains. Ceci est en contradiction avec mes résultats personnels.

Après mon bref rapport initial, je vais maintenant présenter les résultats de mes recherches récentes. Mes tableaux sont explicites sans autre commentaire. Le sérum et le sang (dilué à 5% dans une solution de chlorure de sodium à 0,6%) sont mélangés en quantités sensiblement égales. Les réactions sont observées en goutte ou en tube. Le signe plus (+) marque l'existence d'une agglutination.

- **Tableau I** : concerne le sérum (*Sera*) et les hématies (*Blutkörperchen*) de six hommes apparemment en bonne santé.
- **Tableau II** : concerne le sérum (*Sera*) et les hématies (*Blutkörperchen*) de six accouchées apparemment en bonne santé.
- **Tableau III** : concerne le sérum (*Sera*) de cinq accouchées et les hématies (*Blutkörperchen*) de six placentas (sang de cordon).

Un quatrième tableau mettait en évidence des résultats complètement concordants et n'est donc pas présenté : il concernait les sérums des accouchées du Tableau II (ainsi que quelques autres sérums, dont ceux de patients atteints de purpura ou d'hémophilie) et les hématies des hommes du Tableau I. L'étude de dix autres personnes normales (selon 42 combinaisons) donna des résultats identiques. Ce travail montre que mes résultats ne justifient pas d'analyse complémentaire. Les 22 sérums provenant de sujets en bonne santé donnent tous une réaction d'agglutination. Ces résultats auraient évidemment été différents si mon travail n'avait pas porté sur un nombre conséquent d'échantillons d'hématies.

Halban<sup>9</sup>, Ascoli et, plus récemment, Eisenberg ont insisté sur le comportement variable des hématies aux réactions d'agglutination ; ceci apparaît aussi dans les tableaux présentés. Toutefois, on constate une particulière régularité dans les réactions observées pour les 22 échantillons sanguins de mon étude. Si on fait exception de l'absence d'agglutination parfois observée avec le sérum de sang fœtal placentaire – particularité du sang fœtal déjà constatée par Halban – on peut classer la plupart des sérums selon trois groupes :

Dans certains cas (groupe A), le sérum réagit avec les hématies d'un autre groupe (B), mais pas avec les hématies du groupe A; les hématies du groupe A réagissent de façon identique avec le sérum B. Dans le troisième groupe (C), le sérum agglutine les hématies des groupes A et B, alors que les hématies ne réagissent pas avec les sérums des groupes A ou B.

On peut, en conséquence, considérer qu'il existe au moins deux sortes d'agglutinines différentes, les unes dans le groupe A, les autres dans le groupe B et les deux ensemble dans le groupe C. Les hématies apparaissent comme naturellement insensibles aux agglutinines de leur propre sérum.

Notre constatation d'un nombre réduit d'agglutinines différentes peut indéniablement sembler curieuse, même si les travaux d'Ehrlich et Morgenroth sur les isolysines avaient abouti à des résultats sensiblement identiques. Des études complémentaires pourraient cependant conduire à une interprétation différente.

Il faut maintenant s'attacher à vérifier la régularité de ces réactions chez des sujets malades.

Eisenberg explique l'apparition des agglutinines par la résorption des constituants des hématies. L'idée n'est pas nouvelle puisque déjà proposée par Halban et Ascoli. Toutefois, je n'avais pu retenir cette interprétation car, dans mes recherches personnelles, l'injection à des animaux de leurs propres hématies dégradées n'avait pas permis de provoquer une réaction d'autoagglutination.

A ma connaissance, Ehrlich n'apporte aucun résultat positif en ce sens. Il est vrai qu'Ascoli fait état de résultats positifs, mais ceux-ci sont inconstants. Halban insiste sur la difficulté à interpréter de tels résultats. Ainsi, notamment, devrait-on peut-être concevoir de façon différente l'apparition des hémagglutinines naturelles et celle des agglutinines antibactériennes.

En outre, mes recherches montrent que les sérums étudiés n'ont pas tous un pouvoir agglutinant identique. A supposer que ce pouvoir dépende d'une sorte d'auto-immunisation secondaire à la résorption de composants cellulaires, il faut aussi envisager l'existence de différences individuelles propres aux divers sérums. De fait, des différences de réactivité liées aux hématies sont aussi possibles, en particulier pour le sang foetal (voir Tableau III). Même en reconnaissant les différences entre sérums et entre hématies, le phénomène d'agglutination reste néanmoins difficile à comprendre, tant pour une même espèce qu'entre espèces différentes. Les explications ci-dessus ne peuvent assurément être négligées, et il apparaît même difficile de les écarter, surtout si les résultats des travaux d'Ascoli, jusqu'alors non réfutés, s'avèrent exacts ; il faudrait alors considérer la dégradation cellulaire des tissus comme un mécanisme physiologique général de production de sérums réactifs.

Pour exclure l'hypothèse selon laquelle un état pathologique préalable serait responsable des réactions d'agglutination, des recherches complémentaires sur le sang des enfants et des animaux me paraissent nécessaires. Les travaux de Halban vont à l'encontre d'une telle hypothèse.

Les réactions sont possibles avec des sérums desséchés et aussitôt redissous. De même, j'ai pu obtenir une agglutination à partir d'une goutte de sang desséché, conservé 14 jours sur une toile et réhydraté. Il paraît donc envisageable d'utiliser cette réaction en médecine légale, pour l'identification ou, plus exactement, la preuve de la non-identité d'un échantillon sanguin, à la condition que n'apparaisse pas de brusque modification des propriétés agglutinantes. Toutefois, les six sérums du

Tableau I ont pu être retestés neuf jours plus tard, avec les mêmes réactions que lors des tests initiaux<sup>10</sup>.

Mentionnons enfin que toutes ces observations permettent d'expliquer les résultats variables des transfusions sanguines humaines.

- 
- 1) Centralblatt für Bacteriologie. XXVII, S. 361, v. 10 Februar 1900.
  - 2) XI Congress für innere Medicin. Leipzig 1892.
  - 3) Journ. Of Pathol. and Bacteriology. Februar 1900.
  - 4) Berliner klinische Wochenschrift 1900.
  - 5) Littérature sur le sujet : voir Eisenberg, Wiener klinische Wochenschrift 1901, N° 42.
  - 6) Wiener klinische Wochenschrift. 1900, N° 22.
  - 7) Münchener medicinische Wochenschrift. 1901, S. 1229.
  - 8) Tout en critiquant mes résultats, Eisenberg les confirme cependant, pour ce qui concerne le sang des malades ; il mentionne mon travail dans la bibliographie, mais sans un mot dans le texte.
  - 9) Wiener klinische Wochenschrift. 1900, N° 24.
  - 10) Le Dr Richter se propose d'analyser, avec ma collaboration, les applications pratiques de ces résultats.



Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Wien.

## Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes.

• Von Dr. Karl Landsteiner, Assistenten am pathologisch-anatomischen Institute.

Vor einiger Zeit habe ich beobachtet und mitgetheilt<sup>1)</sup>, dass öfters Blutserum von normalen Menschen rothe Blutkörperchen anderer gesunder Individuen zu verklumpen im Stande ist. Ich hatte damals den Eindruck, dass in manchen Krankheitsfällen diese verklumpende Eigenschaft des Blutserums fremden Blutkörperchen gegenüber besonders deutlich wäre und meinte, dass sie mit dem von Maragliano<sup>2)</sup> viel früher beobachteten starken Lösungsvermögen pathologischer Sera für normale Körperchen in Zusammenhang sein könne, da ja Agglutinations- und Lösungsvermögen häufig, wenn auch nicht immer, parallel sich ändern. Gegen die Gleichsetzung der Reactionen von Maragliano mit den jetzt so häufig untersuchten hämolytischen Reactionen der Blutsera spricht der Umstand, dass zwar nicht Erwärmen, wohl aber Zusatz von Kochsalz bis zu einem Gehalt, der dem normalen gleichkommt, das Lösungsvermögen der Sera aufhebt. Maragliano selbst unterscheidet seine Beobachtung von der Erscheinung von Landois — der Hämolyse durch artfremdes Serum, dadurch — dass in seinem Fall das Hämoglobin nicht nur gelöst, sondern auch zerstört wird. Ein wesentlicher Unterschied meiner Beobachtung und der von Maragliano besteht darin, dass im Falle von Maragliano das Serum auch auf die Körperchen, die vom selben Individuum stammen, wirkt und dass seine Reaction nur mit krankhaftem Blut gelingt. Meine Beobachtung zeigte aber gerade Unterschiede recht sinnfälliger Art zwischen Blutserum und Körperchen verschiedener anscheinend völlig gesunder Menschen.

Die Beobachtung von Shattock<sup>3)</sup> gehört dagegen nach der Beschreibung und Abbildung des Autors zweifellos hieher, wenn er auch die Reaction nur bei fieberhaften Krankheiten nachweist und sie bei normalem Blut vermisst. Shattock bringt die Reaction zur vermehrten Gerinnbarkeit und Geldrollenbildung des Fieberblutes in Beziehung.

<sup>1)</sup> Centralblatt für Bacteriologie. XXVII, S. 361, v. 10. Februar 1900.

<sup>2)</sup> XI. Congress für innere Medicin. Leipzig 1892.

<sup>3)</sup> Journ. of Pathol. and Bacteriology. Februar 1900.



Die hier weiter zu erörternde Verklumpung des menschlichen Blutes durch menschliches Serum ist nach der Bezeichnungswiese von Ehrlich und Morgenroth<sup>1)</sup> als Isoagglutination zu bezeichnen. Diese beiden Forscher beschrieben kurze Zeit nach meiner Mittheilung Versuche, in denen es ihnen gelungen war, durch Injection von artgleichen Blut Isolyse und Isoagglutination, d. h. auf Körperchen der gleichen Species wirkende Sera herzustellen. Diese sehr eingehenden Versuche bestätigen wegen der Verschiedenheit der Verhältnisse bei den einzelnen Versuchsthiere das nicht vorausgesetzte Vorkommen deutlich nachweisbarer Blutunterschiede innerhalb einer Thierart.

In der Arbeit von Ehrlich und Morgenroth sind die Erscheinungen der Isolyse einer genauen Beschreibung vom Standpunkte der Ehrlich'schen Theorie unterzogen.

Mit dem Verhalten der Isoagglutination beim Menschen beschäftigten sich seit den Mittheilungen von Shattuck und mir eine Anzahl von Untersuchern. Die Beurtheilung derjenigen Arbeiten<sup>2)</sup>, die die Reaction als spezifisch für eine bestimmte Krankheit ansehen, ergibt sich von selbst aus ihrem Vorkommen bei Gesunden. Andere Arbeiten verzeichneten Beobachtungen über die Intensität und Häufigkeit der Reaction in Krankheitsfällen.

Donath<sup>3)</sup> fand bei verschiedenen Formen der Anämie die Erscheinung häufiger als bei Gesunden, aber nicht jedes Mal. Ascoli<sup>4)</sup> beobachtete die Erscheinung bei Gesunden, bei Kranken aber in grösserer Intensität. Eisenberg machte Untersuchungen an Gesunden und Kranken. Er erhielt, wie andere Autoren, das Resultat, dass die Reaction häufig bei Kranken, bei Gesunden nur anscheinungsweise vorkommt. Dieses Ergebnis widerspricht meinen Angaben.<sup>5)</sup>

Da ich mich in der erwähnten Mittheilung sehr kurz gefasst hatte, führe ich im Folgenden an, was einige in letzter Zeit ausgeführte Versuche ergaben. Die Tabellen sind ohne Weiteres verständlich. Es wurden ungefähr gleiche Quantitäten Serum und ganz ungefähr 5% Blutaufschwemmung in 0.6%ige Kochsalzlösung gemischt und im hängenden Tropfen oder im Reagenzglas beobachtet (das Pluszeichen bedeutet Agglutination).

Tabelle I, betreffend das Blut sechs anscheinend gesunder Männer.

Sera	Dr. St.	Dr. Plech.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.
Dr. St.	—	+	+	+	+	—
Dr. Plech.	—	—	+	+	+	—
Dr. Sturl.	—	+	—	—	+	—
Dr. Erdh.	—	+	—	—	+	—
Zar.	—	+	+	+	—	—
Landst.	—	+	+	+	+	—
Blutkörperchen von:	Dr. St.	Dr. Plech.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.

Tabelle II, betreffend das Blut von sechs anscheinend gesunden Puerperae.

Sera	Seil.	Linum.	Lust.	Mittelb.	Tomach.	Gräupn.
Seil.	—	—	+	—	—	+
Linum.	+	—	+	+	+	+
Lust.	—	—	—	—	—	—
Mittelb.	—	—	+	—	—	+
Tomach.	—	—	+	—	—	—
Gräupn.	+	—	—	+	+	—
Blutkörperchen von:	Seil.	Linum.	Lust.	Mittelb.	Tomach.	Gräupn.

Tabelle III, betreffend das Blut von fünf Puerperae und sechs Placenten (Nabelschnurblut).

Sera						
Lust.	+	+	—	—	+	
Tomach.	—	—	+	—	—	
Mittelb.	—	—	+	—	—	
Seil.	—	—	—	—	—	
Linum.	+	+	+	—	+	
Blutkörperchen von:	Tomach.	Linum.	Seil.	Freib.	Gräupn.	Mittelb.

Eine vierte ähnliche Tabelle, betreffend die Sera von Tabelle II, combinirt mit den Körperchen von Tabelle I und einige andere geprüfte Sera, z. B. von zwei Kranken mit Hämophilie und Purpura, zeigte vollkommen entsprechende Regelmässigkeiten und konnte deshalb ausbleiben. Bei der Untersuchung von zehn anderen normalen Personen (bei 42 Combinationen derselben) fanden sich ähnliche Verhältnisse.

Die Versuche lehren, dass meine Angaben keiner Correction bedürften. Alle 22 untersuchten Sera von gesunden Erwachsenen gaben die Reaction. Das Ergebnis wäre offenbar ein anderes, hätte ich zur Prüfung nicht eine Anzahl verschiedener Blutkörperchen verwendet.

Auf eine verschiedene Resistenz der Blutkörperchen der Reaction gegenüber wurde schon von Halban<sup>6)</sup>, Ascoli und zuletzt Eisenberg aufmerksam gemacht. Sie zeigt sich auch in den angeführten Tabellen. Ausserdem ergab sich aber eine merkwürdige Regelmässigkeit in dem Verhalten der untersuchten 22 Blutproben. Wenn man von einigen Untersuchungen von Blutsäuren fötalen Placentarblutes absteht, das keine Agglutination hervorrief — auch Halban fand das fötale Blut seltener agglutinierend — so lassen sich die Sera in den meisten Fällen in drei Gruppen einteilen:

In einer Anzahl von Fällen (Gruppe A) reagirt das Serum auf die Körperchen einer anderen Gruppe (B), nicht aber auf die der Gruppe A, während wieder die Körperchen A vom Serum B in gleicher Weise beeinflusst werden. In der dritten Gruppe (C) agglutiniert das Serum die Körperchen von A und B, während die Körperchen C durch die Sera von A und B nicht beeinflusst werden.

Man kann der üblichen Ausdruckweise zufolge sagen, dass in diesen Fällen mindestens zwei verschiedene Arten von Agglutininen vorhanden sind, die einen in A, die anderen in B, beide zusammen in C. Die Körperchen sind für die Agglutination, die sich im selben Serum befindet, naturgemäss als unempfindlich anzusehen.

Es ist nicht zu leugnen, dass die Behauptung des Vorkommens von wenigen verschiedenen Agglutininen bei den untersuchten Fällen recht merkwürdig klingt, wenn sich auch in den Versuchen von Ehrlich und Morgenroth über Isolyse einigermaßen ähnliche Verhältnisse ergeben haben, und dass es befriedigender wäre, durch fortgesetzte Beobachtungen eine andere Deutung zu finden.

Es ist nun nahegelegt, in pathologischen Fällen auf diese Regelmässigkeiten zu achten.

Die Entstehung von Agglutininen führt Eisenberg auf die Resorption von Bestandtheilen rother Blutkörperchen zurück. Die Idee ist durchaus nicht neu, sie wurde schon von Halban und Ascoli als eine mögliche Lösung hingestellt. Ich habe seinerzeit diese Erklärung nicht angeführt, weil es mir nicht gelungen war, Thieren durch Injection der eigenen gelösten Blutkörperchen die Fähigkeit der Autoagglutination beizubringen.

Wie ich glaube, berichtet auch Ehrlich nicht über positive Resultate in dieser Richtung; Ascoli allerdings hat positive, aber nicht constante Ergebnisse. Auf die Schwierigkeiten der erwähnten Auffassung weist Halban hin. Namentlich müsste man darnach vielleicht die Entstehung der natürlich vorkommenden Hämagglutinine und der auf Bacterien wirkenden normalen Agglutinine in verschiedener Weise erklären.

<sup>6)</sup> Wiener klinische Wochenschrift, 1900, Nr. 24.

<sup>1)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1900.

<sup>2)</sup> Literatur siehe bei Eisenberg, Wiener klinische Wochenschrift 1901, Nr. 42.

<sup>3)</sup> Wiener klinische Wochenschrift, 1900, Nr. 23.

<sup>4)</sup> Münchener medizinische Wochenschrift, 1901, S. 1229.

<sup>5)</sup> Trotzdem Eisenberg die Angaben meiner Arbeit angreift, zum anderen Theil, was das Blut von Kranken betrifft, auch bestätigt, erwähnt er die Arbeit zwar im Literaturverzeichnis, im Texte aber mit keinem Worte.



Es zeigt sich aber in meinen Versuchen ausserdem, dass die verschiedenen Sera in Bezug auf die Agglutination nicht identisch wirken. Glaubt man also, dass sie ihre Agglutinationsfähigkeit einer Art von Autoimmunisirung durch Resorption von Zellbestandtheilen verdanken, so muss man doch wieder individuelle Differenzen voraussetzen, um zu den verschiedenen Seris zu gelangen. Thatsächlich verhalten sich ja auch die Blutkörperchen verschieden, schon im fötalen Blute (siehe Tabelle III). Verschiedenheiten der Sera oder Körperchen vorausgesetzt kann man aber innerhalb der Species die Agglutination mit derselben Leichtigkeit oder Schwierigkeit verstehen, wie die durch artfremdes Serum. Trotzdem kann die eben erörterte Erklärung keineswegs ausgeschlossen werden, ja sie ist, wenn die nicht widerlegten Versuche Ascoli's zu Recht bestehen, schwer zu umgehen und man müsste dann im Allgemeinen den physiologischen Zerfall der Körpergewebe als eine Quelle der Entstehung wirksamer Serumstoffe ansehen.

Um die Ansicht auszuschliessen, dass etwa überstandene krankhafte Processe von Belang, hielte ich Untersuchungen an kindlichem und thierischen Blute für verwerthbar. Halban's Versuche sprechen gegen einen solchen Zusammenhang.

Die beschriebene Agglutination lässt sich auch mit solchem Serum hervorrufen, das man eintrocknet und dann gleich auflöst; sie gelang mir auch noch mit der Lösung eines 14 Tage lang aufbewahrten, auf Leinwand eingetrockneten Blutropfens. Es ist also möglicher Weise die Reaction in manchen Fällen zur Identificirung, oder besser gesagt, zur Erkennung der Nichtidentität von Blutproben, etwa zu forensischen Zwecken geeignet, wenn sich nicht, was möglich ist, rasche Schwankungen der agglutinirenden Eigenschaft herausstellen, die diese Anwendung verhindern. Allerdings zeigten die sechs Sera der Tabelle I bei einer zweiten Probe dasselbe Verhalten, wie die neun Tage vorher entnommenen Proben.<sup>10)</sup>

Endlich sei noch erwähnt, dass die angeführten Beobachtungen die wechselnden Folgen therapeutischer Menschenbluttransfusionen zu erklären gestatten.

---